

PCT/EP200 4 / 0 5 1 2 2 6

07.10.04

**PRIORITY  
DOCUMENT**SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)*Ministero delle Attività Produttive**Direzione Generale per lo Sviluppo Produttivo e la Competitività**Ufficio Italiano Brevetti e Marchi**Ufficio G2*

REC'D 20 OCT 2004

WIPO

PCT

**Autenticazione di copia di documenti relativi alla domanda di brevetto per:  
Invenzione Industriale N. MI2003 A 001302 del 26.06.2003**

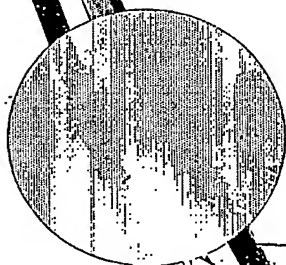
Si dichiara che l'unita copia è conforme ai documenti originali  
depositati con la domanda di brevetto sopra specificata, i cui dati  
risultano dall'accluso processo verbale di deposito.



Roma, li ..... 2. AGO. 2004 .....

IL FUNZIONARIO

Sig.ra E. MARINELLI



## AL MINISTERO DELLE ATTIVITÀ PRODUTTIVE

UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI - ROMA

DOMANDA DI BREVETTO PER INVENZIONE INDUSTRIALE, DEPOSITO RISERVE, ANTICIPATA ACCESSIBILITÀ AL PUBBLICO

MODULO A

marca  
da  
bollo

N.G.

## A. RICHIEDENTE (I)

1) Denominazione MEDIOLANUM PHARMACEUTICALS LIMITED codice IE6382130B  
 Residenza BALLSBRIDGE, DUBLINO /IE  
 2) Denominazione \_\_\_\_\_ codice \_\_\_\_\_  
 Residenza \_\_\_\_\_

## B. RAPPRESENTANTE DEL RICHIEDENTE PRESSO L'U.I.B.M.

cognome nome Dr. Diego Pallini ed altri cod. fiscale \_\_\_\_\_  
 denominazione studio di appartenenza Notarbartolo & Gervasi S.p.A.  
 via C.so di Porta Vittoria n. 9 città Milano cap 20122 (prov) MI

## C. DOMICILIO ELETTIVO destinatario

via \_\_\_\_\_ n. \_\_\_\_\_ città \_\_\_\_\_ cap \_\_\_\_\_ (prov) \_\_\_\_\_

## D. TITOLO

classe proposta (sez/cl/scl) A61K gruppo/sottogruppo \_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_

Uso di etanolo come plasticizzante per preparare impianti sottocutanei contenenti principi attivi termolabili dispersi in una matrice di PLGA

## ANTICIPATA ACCESSIBILITÀ AL PUBBLICO:

SI ☐ NO ☒

SE ISTANZA: DATA \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ N° PROTOCOLLO \_\_\_\_\_

## E. INVENTORI DESIGNATI

cognome nome  
 1) MAURIAC Patrice 3) \_\_\_\_\_  
 2) MARION Pierre 4) \_\_\_\_\_

## F. PRIORITÀ

nazione o organizzazione	tipo di priorità	numero di domanda	data di deposito	allegato S/R
1) <u>nessuna</u>				
2) _____				

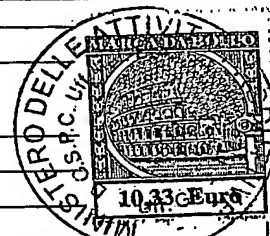
## SCIOGLIMENTO RISERVE

Data \_\_\_\_\_ N° Protocollo \_\_\_\_\_

## G. CENTRO ABILITATO DI RACCOLTA COLTURE DI MICROORGANISMI, denominazione

## H. ANNOTAZIONI SPECIALI

nessuna



## DOCUMENTAZIONE ALLEGATA

N. es.

Doc. 1)	<input checked="" type="checkbox"/> PROV	n. pag. <u>17</u>	riassunto con disegno principale, descrizione e rivendicazioni (obbligatorio 1 esemplare) ....
Doc. 2)	<input checked="" type="checkbox"/> PROV	n. tav. <u>1</u>	disegno (obbligatorio se citato in descrizione, 1 esemplare) .....
Doc. 3)	<input checked="" type="checkbox"/> RIS		lettera d'incarico, procura o riferimento procura generale .....
Doc. 4)	<input checked="" type="checkbox"/> RIS		designazione inventore .....
Doc. 5)	<input checked="" type="checkbox"/> RIS		documenti di priorità con traduzione in italiano .....
Doc. 6)	<input checked="" type="checkbox"/> RIS		autorizzazione o atto di cessione .....
Doc. 7)	<input checked="" type="checkbox"/>		nominativo completo del richiedente

## SCIOGLIMENTO RISERVE

Data \_\_\_\_\_ N° Protocollo \_\_\_\_\_

confronta singole priorità

8) attestati di versamento, totale Euro Centoottantotto/51 obbligatorio

COMPILATO IL 26/06/2003

FIRMA DEL(I) RICHIEDENTE(I) Diego Pallini

CONTINUA SI/NO NO

DEL PRESENTE ATTO SI RICHIEDE COPIA AUTENTICA SI/NO SI

CAMERA DI COMMERCIO IND. ART. E AGR. DI MILANO MILANO codice 155

VERBALE DI DEPOSITO NUMERO DI DOMANDA MI2003A 001302 Reg. A.

L'anno DUEMILATRE, il giorno VENTISEI, del mese di GIUGNO

Il(I) richiedente(i) sopraindicato(i) ha(hanno) presentato a me sottoscritto la presente domanda, corredata di n. 00 fogli aggiuntivi per la concessione del brevetto sopraportato.

## I. ANNOTAZIONI VARIE DELL'UFFICIALE ROGANTE

IL DEPOSITANTE

timbro  
dell'Ufficio

L'UFFICIALE ROGANTE

RIASSUNTO INVENZIONE CON DISEGNO PRINCIPALE, DESCRIZIONE E RIVENDICAZIONE

NUMERO DOMANDA MI2003A 001302 REG. ADATA DI DEPOSITO 26/06/2003DATA DI RILASCIO   /  /  

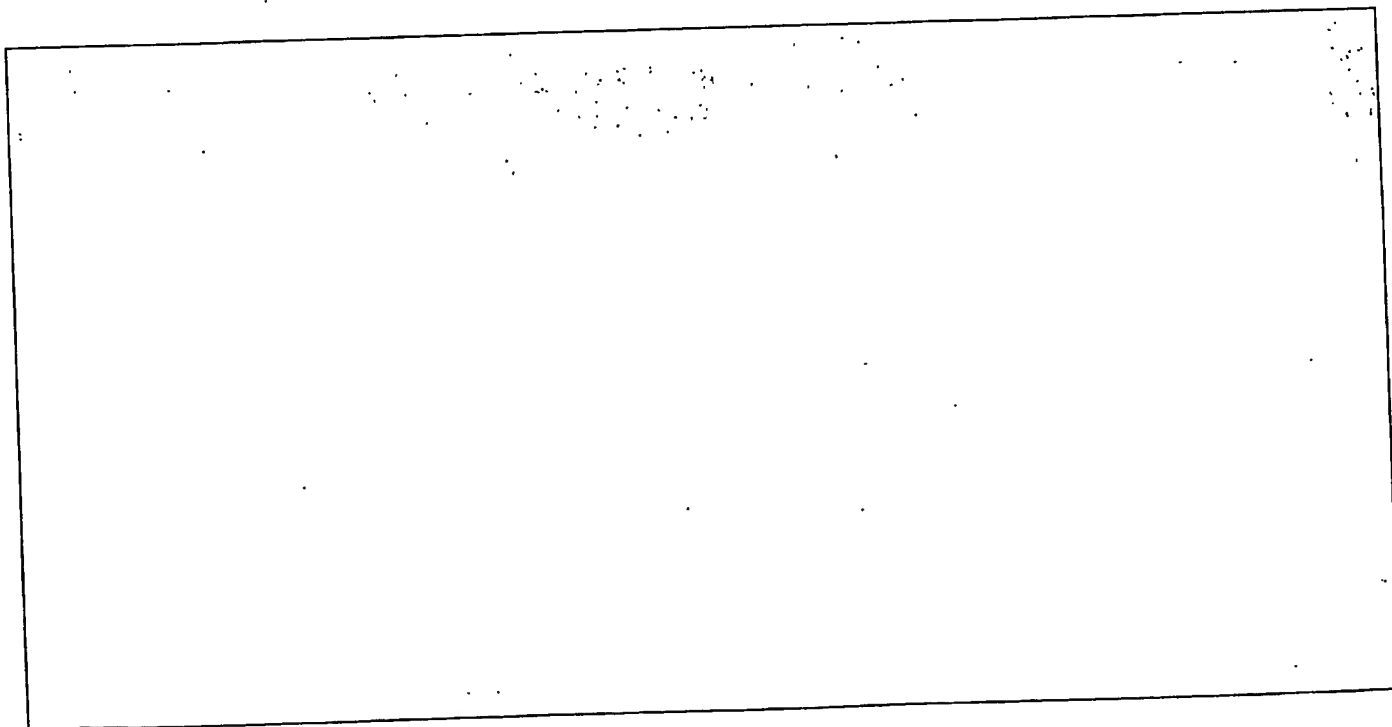
D. TITOLO  
Uso di etanolo come plasticizzante per preparare impianti  
sottocutanei contenenti principi attivi termolabili dispersi in una  
matrice di PLGA

## L. RIASSUNTO

Impiegando etanolo come plastificante nella preparazione di impianti sottocutanei contenenti un principio attivo disperso in una matrice a base di PLGA mediante estrusione, e' possibile ridurre la temperatura di estrusione medesima, in genere piu' alta di 75°C, a temperature superiori alla Tg del PLGA, ma al di sotto della temperatura di ebollizione dell'etanolo e quindi inferiori a 70°C. In questo modo e' possibile preparare impianti sottocutanei contenenti principi attivi termolabili, quali ad esempio le proteine.



## M. DISEGNO



Descrizione dell'invenzione industriale dal titolo:

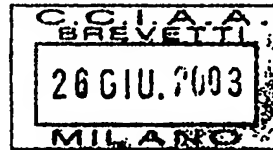
" Uso di etanolo come plasticizzante per preparare impianti sottocutanei contenenti principi attivi termolabili dispersi in una matrice di PLGA."

a nome di: MEDIOLANUM PHARMACEUTICALS LIMITED

con sede in : BALLSBRIDGE, DUBLINO / IE

inventori: MAURIAC Patrice, MARION Pierre

\*\*\*\*\*



2003A001302

#### CAMPO DELL'INVENZIONE

La presente invenzione riguarda l'impiego di etanolo come plasticizzante per preparare impianti sottocutanei contenenti principi attivi termolabili dispersi in una matrice di PLGA.

#### STATO DELLA TECNICA

Allo stato attuale la temperatura di estrusione di PLGA è superiore a 75°C. Tipicamente la temperatura in fase di estrusione deve essere 40-50°C al di sopra della Tg del polimero da estrarre.

Con questo tipo di tecnica non è possibile preparare impianti sottocutanei contenenti un principio attivo termolabile disperso in una matrice di acido polilattico-glicolico (PLGA).

Per poter attuare tale tecnica per preparare impianti sottocutanei con principi attivi di tale tipo, bisogna abbassare la temperatura di estrusione.

In genere per ridurre la temperatura di estrusione è invalso l'impiego di un plasticizzante che consenta di aumentare la flessibilità e la lavorabilità del polimero a seguito della diminuzione della Tg del medesimo. La quantità di plasticizzante da aggiungere al polimero varia in funzione dell'effetto che si desidera ottenere.

Requisito essenziale per un plasticizzante è la non volatilità. Attualmente i moderni plasticizzanti sono dei composti organici di sintesi, nella maggioranza dei casi sono esteri come ad esempio adipati e ftalati. Questo tipo di prodotti non sono biocompatibili e quindi non possono essere impiegati per impianti sottocutanei da applicarsi sull'uomo e sui mammiferi in genere.

Per altri tipi di plasticizzanti quali triacetina, N-metil-2-pirrolidone, glicerolo, formaldeide non è stata del tutto accertata la tossicità sull'uomo e sui mammiferi.

Era pertanto sentita l'esigenza per preparare i suddetti tipi di impianti sottocutanei di disporre di un plasticizzante in grado di ridurre la temperatura di estrusione del PLGA e che non presentasse gli inconvenienti dello stato della tecnica e che non fosse tossico.

#### SOMMARIO DELL'INVENZIONE

In particolare la Richiedente ha trovato che l'etanolo pur essendo una sostanza volatile, diffonde rapidamente ed in maniera omogenea nel PLGA macinato ad una temperatura superiore alla  $T_g$  ed al di sotto della temperatura di ebollizione dell'etanolo, ed è pertanto possibile preparare impianti sottocutanei impiegando come agente plasticizzante esterno etanolo.

Per agente "plasticizzante esterno" si intende un agente plasticizzante da utilizzarsi non nel processo di preparazione mediante estrusione dell'impianto sottocutaneo stesso, bensì in una fase antecedente alla suddetta preparazione, ovvero nella fase di preparazione del polimero "plasticizzato" che verrà successivamente impiegato nella preparazione



dell'impianto sottocutaneo.

Pertanto ulteriore oggetto della presente invenzione è un PLGA plasticizzato contenente etanolo come agente plasticizzante.

Questo polimero plasticizzato viene pertanto preparato con un processo che comprende i seguenti stadi:

- a) si macina il PLGA sino ad ottenere un macinato in cui le particelle presentano dimensioni inferiori a 250µm;
- b) si aggiunge etanolo al macinato ottenuto nel precedente stadio in concentrazioni comprese tra 5 e 20 parti in peso/peso di PLGA e si scalda la miscela ottenuta a temperatura compresa tra 45 e 65°C, sino ad ottenere un gel viscoso e stabile;
- c) si essicca il suddetto gel e si macina il prodotto essiccato a temperatura compresa tra -20 e + 5°C;
- d) eventualmente si miscela il prodotto proveniente dal precedente stadio con PLGA tal quale previamente macinato sino ad ottenere un macinato con dimensioni inferiori a 250µm in rapporti ponderali rispettivamente compresi tra 10:90 e 99: 1 a temperatura compresa tra -20 e +5°C,
- e) si estrude la suddetta miscela a 75°C,
- f) si macina l'estruso a temperatura compresa tra -20°C e +5°C per ottenere il PLGA plasticizzato con etanolo secondo la presente invenzione.

Ulteriore oggetto della presente invenzione è un impianto sottocutaneo comprendente un principio attivo disperso in una matrice a base di PLGA plasticizzato con etanolo secondo la presente invenzione.



## DESCRIZIONE DETTAGLIATA DELL'INVENZIONE

Il PLGA plasticizzato oggetto della presente invenzione contiene generalmente etanolo in concentrazioni comprese tra 2 e 15%, preferibilmente tra 3 e 10%, ancor più preferibilmente tra 5 e 10% in peso sul peso di PLGA.

La Richiedente ha infatti trovato che impiegando PLGA plasticizzato contenente etanolo a concentrazioni comprese tra 2% e 3% in peso è possibile ridurre la Tg del polimero e di conseguenza ridurre la temperatura di estrusione a temperature inferiori a 70°C, impiegando etanolo a concentrazioni comprese tra 3 e 4% in peso è possibile ridurre tale tipo di temperatura a valori inferiori a 60°C.

La Richiedente ha inoltre trovato che utilizzando etanolo a concentrazioni comprese tra 5 e 10% sul peso di polimero plasticizzato si può abbassare la temperatura di estrusione a 40°C (ovvero una temperatura compatibile con la maggior parte di principi attivi biologici termolabili).

Pertanto il polimero plasticizzato oggetto della presente invenzione contiene etanolo in concentrazioni preferibilmente comprese tra 5 e 10%, quando viene impiegato per preparare composizioni per impianti sottocutanei contenenti principi attivi termolabili.

Preferibilmente nello stadio (b) la quantità di etanolo aggiunto è pari a 10 parti peso per parti peso di PLGA.

Nello stadio (c) l'essicamento viene preferibilmente condotto sino ad ottenere una concentrazione di etanolo in PLGA preferibilmente compresa tra 10 e 30%, ancor più preferibilmente 20% in peso/ peso di



PLGA . Preferibilmente l'essiccamento viene condotto in corrente d'aria a temperatura compresa tra 20 e 25°C.

La temperatura di macinazione dello stadio (c) e degli stadi (d) e (f) è preferibilmente -10°C, mentre nello stadio (d) il rapporto in peso di PLGA proveniente dallo stadio (c) /PLGA tal quale è preferibilmente compreso tra 16:84 e 40:60 .

Aumentando nello stadio (d) la concentrazione in peso del PLGA trattato con etanolo rispetto a quello non trattato, si diminuisce la temperatura di estrusione nella fase successiva di preparazione dell'impianto sottocutaneo.

Gli impianti sottocutanei ulteriore oggetto della presente invenzione vengono preparati con un processo comprendente i seguenti stadi:

- i) si miscela il principio attivo con il PLGA plasticizzato oggetto della presente invenzione a temperatura compresa tra -20°C e + 5°C.
- ii) si estrude il macinato proveniente dallo stadio (i) a temperatura inferiore a 70°C, preferibilmente inferiore a 60°C.

Come sopra puntualizzato quando il polimero plasticizzato impiegato nello stadio (i) contiene tra il 5 ed il 10% in peso di etanolo la temperatura di estrusione nello stadio (ii) è di circa 40°C.

In questo caso il suddetto processo è particolarmente adatto per preparare impianti sottocutanei comprendenti principi attivi termolabili.

Per principi attivi termolabili si intendono dei principi attivi che devono essere stoccati a bassa temperatura ed in particolare proteine (ormoni, fattori di crescita, enzimi etc), i vaccini, anticorpi e vettori per la terapia genica.





Il polimero plasticizzato con etanolo oggetto della presente invenzione può essere anche utilizzato per preparare impianti sottocutanei contenenti principi attivi non termolabili ma che in ogni caso, per motivi precauzionali è preferibile non sottoporre a sbalzi termici.

Si riportano a scopo illustrativo ma non limitativo gli esempi di preparazione del polimero plasticizzato contenente etanolo oggetto della presente invenzione nonché la preparazione dell'impianto sottocutaneo oggetto della presente invenzione contenente PLGA plasticizzato con etanolo contenente un principio attivo termolabile.

#### ESEMPIO 1

##### a) Preparazione di PLGA plasticizzato con etanolo

Si macina PLGA avente un rapporto molare acido lattico-acido glicolico pari a 53:47 viscosità inerente 0,19 dl/g misurata a 25°C in cloroformio (c=0,1%) Tg:40°C sino ad ottenere granulometria inferiore a 250µm.

Il macinato viene aggiunto ad un eccesso di etanolo sino a raggiungere una concentrazione di PLGA in etanolo pari a 0,12 g/ml e viene posto in un bagno ad acqua riscaldato a 45°C ed agitato per 1 minuto. L'etanolo diffonde nel polimero e forma un gel viscoso. Questo gel è mantenuto in etanolo per 3 minuti.

Quindi si procede ad essiccamento a 20°C in corrente d'aria sino ad ottenere un PLGA contenente etanolo in quantità pari al 20% in peso/peso di PLGA.

Si miscela il polimero così ottenuto a -10°C con lo stesso tipo di polimero tal quale non trattato in rapporto ponderale pari a 40:60 e si procede all'estrusione della suddetta miscela a 75°C.



Si procede alla macinazione dell'estruso a  $-10^{\circ}\text{C}$  per ottenere il PLGA plasticizzato con un contenuto di etanolo pari a 8 % in peso.

b) preparazione dell'impianto sottocutaneo

Il principio attivo costituito dalla proteina r-Hu-G-CSF (lenograstim) e il polimero plasticizzato (PLGA) sono state miscelate intimamente a  $-10^{\circ}\text{C}$  in rapporto ponderale rispettivamente pari a 31:69.

La miscela in polvere così ottenuta è stata estrusa a  $40^{\circ}\text{C}$ . L'estruso così ottenuto (1,5mm di diametro) è stato quindi tagliato ad una lunghezza di 18 mm, permettendo la formazione di depositi cilindrici del peso ciascuno di 40mg e contenenti ciascuno la proteina in quantità pari a 6,6 MUI.

ESEMPIO 2

a) Preparazione del PLGA plasticizzato con etanolo

Si macina PLGA avente un rapporto molare acido lattico-acido glicolico pari a 53:47 viscosità inerente 0,19 dl/g misurata a  $25^{\circ}\text{C}$  in cloroformio ( $c=0,1\%$ )  $T_g:40^{\circ}\text{C}$  sino ad ottenere particelle con granulometria inferiore a  $250\mu\text{m}$ .

Il macinato viene aggiunto ad un eccesso di etanolo sino ad ottenere una concentrazione di PLGA in etanolo pari a 0,12g/ml e viene posto in un bagno ad acqua riscaldato a  $45^{\circ}\text{C}$  ed agitato per 1 minuto. L'etanolo diffonde nel polimero e forma un gel viscoso. Questo gel è mantenuto in etanolo per 3 minuti.

Quindi si procede ad essiccamento a  $20^{\circ}\text{C}$  in corrente d'aria sino ad ottenere un PLGA il cui contenuto in etanolo è pari a 20% in peso/peso.

Si miscela il polimero così ottenuto con lo stesso tipo di polimero tal-



quale non trattato in rapporto ponderale rispettivamente pari a 32,5 : 67,5 a -10°C e si procede all'estrusione della suddetta miscela a 75°C.

Si procede alla macinazione dell'estruso a -10°C per ottenere il PLGA plasticizzato con un contenuto di etanolo pari a 6,5% in peso.

b) Preparazione dell'impianto sottocutaneo

Il principio attivo costituito dalla proteina r-Hu-G-CSF (lenograstim) e il polimero plasticizzato (PLGA) sono stati miscelati intimamente a -10°C in rapporto ponderale rispettivamente pari a 30:70.

La miscela in polvere così ottenuta è stata estrusa a 50°C. L'estruso così ottenuto (1,5mm di diametro) è stato quindi tagliato ad una lunghezza di 18 mm, permettendo la formazione di depositi cilindrici del peso ciascuno di 40mg e contenenti ciascuno la proteina in quantità pari a 6,6 MUI.

ESEMPIO 3

a) Preparazione del PLGA plasticizzato con etanolo

Si macina PLGA avente un rapporto molare acido lattico-acido glicolico pari a 53:47 viscosità inerente 0,19 dl/g misurata a 25°C in cloroformio (c=0,1%) Tg:40°C sino ad ottenere particelle con granulometria inferiore a 250µm.

Il macinato viene aggiunto ad un eccesso di etanolo sino ad ottenere una concentrazione di PLGA in etanolo pari a 0,12 g/ml e viene posto in un bagno ad acqua riscaldato a 45°C ed agitato per 1 minuto. L'etanolo diffonde nel polimero e forma un gel viscoso. Questo gel è mantenuto in etanolo per 3 minuti.

Quindi si procede ad essiccamento a 20°C in corrente d'aria, sino ad



ottenere un PLGA plasticizzato con un contenuto in etanolo pari a 20% in peso sul peso di PLGA.

Si miscela il polimero così ottenuto con lo stesso tipo di polimero tal quale non trattato in rapporto ponderale rispettivamente pari a 16 :84 a -10°C e si procede all'estrusione della suddetta miscela a 75°C.

Si procede alla macinazione dell'estruso a -10°C per ottenere il PLGA plasticizzato con un contenuto di etanolo pari a 3,2% in peso.

b) Preparazione dell'impianto sottocutaneo

Il principio attivo costituito dalla proteina r-Hu-G-CSF (lenograstim) e il polimero plasticizzato (PLGA) sono stati miscelati intimamente a -10°C in rapporto ponderale rispettivamente pari a 30:70.

La miscela in polvere così ottenuta è stata estrusa a 60°C. L'estruso così ottenuto (1,5mm di diametro) è stato quindi tagliato ad una lunghezza di 18 mm, permettendo la formazione di depositi cilindrici del peso ciascuno di 40mg e contenenti ciascuno la proteina in quantità pari a 6,6 MUI.

ESEMPIO 4

a) Preparazione del PLGA plasticizzato con etanolo

Si macina PLGA avente un rapporto molare acido lattico- acido glicolico pari a 53:47 viscosità inerente 0,19 dl/g misurata a 25°C in cloroformio (c=0,1%) Tg:40°C sino ad ottenere particelle con granulometria inferiore a 250µm .

Il macinato viene aggiunto ad un eccesso di etanolo sino ad ottenere una concentrazione di PLGA in etanolo pari a 0,12g/ml e viene posto in un bagno ad acqua riscaldato a 45°C ed agitato per 1 minuto. L'etanolo



diffonde nel polimero e forma un gel viscoso. Questo gel è mantenuto in etanolo per 3 minuti.

Quindi si procede ad essiccamento a 20°C sino ad ottenere un PLGA con un contenuto in etanolo pari a 20% in peso /peso di PLGA.

Si miscela il polimero così ottenuto con lo stesso tipo di polimero tal quale non trattato in rapporto ponderale rispettivamente pari a 40 : 60 a -10°C e si procede all'estrusione della suddetta miscela a 75°C.

Si procede alla macinazione dell'estruso a -10°C per ottenere il PLGA plasticizzato con un contenuto di etanolo pari a 8 % in peso.

#### b) Preparazione dell'impianto sottocutaneo

Il principio attivo costituito dalla proteina r-Hu-GH e il polimero plasticizzato (PLGA) sono stati miscelati intimamente a -10°C in rapporto ponderale rispettivamente pari a 30:70.

La miscela in polvere così ottenuta è stata estrusa a 40°C. L'estruso così ottenuto (1,5mm di diametro) è stato quindi tagliato ad una lunghezza di 18 mm, permettendo la formazione di depositi cilindrici del peso ciascuno di 40mg e contenenti ciascuno la proteina in quantità pari a 1,8 UI.

#### ESEMPIO 5

##### a) Preparazione del PLGA plasticizzato con etanolo

Si macina PLGA avente un rapporto molare acido lattico-acido glicolico pari a 53:47 viscosità inerente 0,19 dl/g misurata a 25°C in cloroformio (c=0,1%) Tg:40°C sino ad ottenere particelle con granulometria inferiore a 250µm.

Il macinato viene aggiunto ad un eccesso di etanolo sino ad ottenere



una concentrazione di PLGA in etanolo pari a 0,12g/ml e viene posto in un bagno ad acqua riscaldato a 45°C ed agitato per 1 minuto. L'etanolo diffonde nel polimero e forma un gel viscoso. Questo gel è mantenuto in etanolo per 3 minuti.

Quindi si procede ad essiccamento a 20°C in corrente d'aria, sino ad ottenere un PLGA con un contenuto in etanolo pari a 20% in peso /peso di PLGA.

Si miscela il polimero così ottenuto con lo stesso tipo di polimero tal quale non trattato in rapporto ponderale rispettivamente pari a 32,5 : 67,5 a -10°C e si procede all'estrusione della suddetta miscela a 75°C.

Si procede alla macinazione dell'estruso a -10°C per ottenere il PLGA plasticizzato con un contenuto di etanolo pari a 6,5% in peso.

#### b) Preparazione dell'impianto sottocutaneo

Il principio attivo costituito dalla proteina r-Hu-GH e il polimero plasticizzato (PLGA) sono stati miscelati intimamente a -10°C in rapporto ponderale rispettivamente pari a 30:70.

La miscela in polvere così ottenuta è stata estrusa a 40°C. L'estruso così ottenuto (1,5mm di diametro) è stato quindi tagliato ad una lunghezza di 18 mm, permettendo la formazione di depositi cilindrici del peso ciascuno di 40mg e contenenti ciascuno la proteina in quantità pari a 1,8 UI.

#### ESEMPIO 6

##### a) Preparazione del PLGA plasticizzato con etanolo

Si macina PLGA avente un rapporto molare acido lattico-acido glicolico pari a 53:47 viscosità inerente 0,19 dl/g misurata a 25°C in cloroformio



(c=0,1%) Tg:40°C sino ad ottenere particelle con granulometria inferiore a 250µm.

Il macinato viene aggiunto ad un . eccesso di etanolo sino ad ottenere una concentrazione di PLGA in etanolo pari a 0,12 g/ml viene posto in un bagno ad acqua riscaldato a 45°C ed agitato per 1 minuto. L'etanolo diffonde nel polimero e forma un gel viscoso. Questo gel è mantenuto in etanolo per 3 minuti.

Quindi si procede ad essiccamento a 20 °C in corrente d'aria sino ad ottenere un PLGA con un contenuto in etanolo pari a 20% in peso/peso di PLGA.

Si miscela il polimero così ottenuto con lo stesso tipo di polimero tal quale non trattato in rapporto ponderale rispettivamente pari a 16 : 84 a -10°C e si procede all'estrusione della suddetta miscela a 75°C.

Si procede alla macinazione dell'estruso a bassa temperatura (-10°C) per ottenere il PLGA plasticizzato con un contenuto di etanolo pari a 3,2% in peso/peso di PLGA.

#### b) Preparazione dell'impianto sottocutaneo

Il principio attivo costituito dalla proteina r-Hu-GH e il polimero plasticizzato (PLGA) sono stati miscelati intimamente a -10°C in rapporto ponderale rispettivamente pari a 30:70.

La miscela in polvere così ottenuta è stata estrusa a 60°C. L'estruso così ottenuto (1,5mm di diametro) è stato quindi tagliato ad una lunghezza di 18 mm, permettendo la formazione di depositi cilindrici del peso ciascuno di 40mg e contenenti ciascuno la proteina in quantità pari a 1,8 UI.



## RIVENDICAZIONI

1. Uso di etanolo come plasticizzante esterno per la preparazione di impianti sottocutanei in cui il principio attivo è disperso in una matrice di PLGA.
2. Uso secondo la rivendicazione 1, caratterizzato dal fatto che la concentrazione di detto etanolo è compresa tra 2 e 15% in peso sul peso di PLGA.
3. Uso di etanolo secondo la rivendicazione 2 in cui detta concentrazione è compresa tra 3 e 10% in peso sul peso di PLGA.
4. Uso di etanolo secondo la rivendicazione 3 in cui detta concentrazione è compresa tra 5 e 10% sul peso di PLGA.
5. Uso di etanolo secondo la rivendicazione 4, per la preparazione di impianti sottocutanei contenenti principi attivi termolabili.
6. PLGA plasticizzato con etanolo.
7. PLGA plasticizzato secondo la rivendicazione 6 contenente etanolo in concentrazioni comprese tra 2 e 15% in peso sul peso di PLGA.
8. PLGA plasticizzato secondo la rivendicazione 8 in cui dette concentrazioni sono comprese tra 3 e 10% in peso sul peso di PLGA.
9. PLGA plasticizzato secondo la rivendicazione 8, in cui dette concentrazioni sono comprese tra 5 e 10% in peso sul peso di PLGA.
10. Processo di preparazione del PLGA plasticizzato secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 6-9 comprendente i seguenti stadi:
  - a) si macina il PLGA sino ad ottenere un macinato in cui le particelle presentano dimensioni inferiori a 250 $\mu$ m,
  - b) si aggiunge etanolo al macinato ottenuto nel precedente stadio in





concentrazioni comprese tra 5 e 20 parti in peso/peso di PLGA e si scalda la miscela ottenuta a temperature comprese tra 45 e 65°C sino ad ottenere un gel viscoso e stabile;

c) si essicca il suddetto gel viscoso e si macina il prodotto essiccato a temperatura compresa tra -20 e +5° C;

d) eventualmente si miscela il prodotto proveniente dal precedente stadio con PLGA tal quale previamente macinato fino ad ottenere granulometria inferiore a 250µm in rapporti ponderali compresi tra 10:90 e 99:1 a temperatura compresa tra -20 e +5°C,

e) si estrude la suddetta miscela a 75°C,

f) si macina l'estruso a temperatura compresa tra -20 e + 5 °C.

11. Processo secondo la rivendicazione 10 caratterizzato dal fatto che nello stadio (b) l'etanolo viene aggiunto in quantità pari a 10 parti peso/peso di PLGA.

12. Processo secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 10-11, caratterizzato dal fatto che la temperatura di macinazione dello stadio (c) e degli stadi (d), (f) è -10°C.

13. Processo secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 10-12, caratterizzato dal fatto che l'essiccamento nello stadio (c) viene condotto sino ad ottenere una concentrazione di etanolo nel PLGA compresa tra 10 e 30% in peso/peso di PLGA.

14. Processo secondo la rivendicazione 13, in cui la concentrazione di etanolo in PLGA è 20% in peso/peso di PLGA.

15. Processo secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 13 e 14, caratterizzato dal fatto che detto essiccamento è condotto a temperatura



compresa tra 20 e 25°C in corrente d'aria.

16. Processo secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 10-15, caratterizzato dal fatto che nello stadio (d) il rapporto in peso di PLGA proveniente dallo stadio (c) /PLGA tal quale è compreso tra 16:84 e 40:60 .

17. Impianti sottocutanei contenenti il principio attivo disperso in PLGA plasticizzato con etanolo secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 6-9.

18. Impianti sottocutanei secondo la rivendicazione 17 contenenti principi attivi termolabili dispersi nel PLGA plasticizzato secondo la rivendicazione 9.

19. Impianti sottocutanei secondo la rivendicazione 18, caratterizzato dal fatto che detti principi attivi termolabili sono scelti nella classe costituita da: proteine, vaccini, anticorpi e vettori per la terapia genica.

20. Processo per preparare gli impianti sottocutanei secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 17-19 comprendente i seguenti stadi:

i) si miscela il principio attivo con il PLGA plasticizzato secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 6-9 a temperatura compresa tra -20 e + 5°C,

ii) si estrude il macinato proveniente dallo stadio (i) a temperatura inferiore a 70°C.

21. Processo secondo la rivendicazione 20, caratterizzato dal fatto che la temperatura dello stadio (i) è -10°C.

22. Processo secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 20-21 caratterizzato dal fatto che la temperatura dello stadio (ii) è inferiore a 60°C quando si impiega nello stadio (i) PLGA plasticizzato contenente

3838PTIT

Notarbartolo & Gervasi S.p.A.

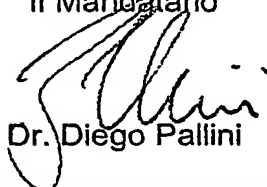
etanolo a concentrazioni comprese tra 3 e 4% in peso sul peso di PLGA.

23. Processo secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 20-21 caratterizzato dal fatto che la temperatura dello stadio (ii) è pari a 40°C, quando si impiega PLGA plasticizzato contenente etanolo a concentrazioni comprese tra 5 e 10% in peso sul peso di PLGA.

Milano, li 26 Giugno 2003

p. MEDIOLANUM PHARMACEUTICALS LIMITED

Il Mandatario



Dr. Diego Pallini

NOTARBARTOLO & GERVASI S.p.A.

